


VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D U 7 NOV 2005

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

| | | |
|--|--|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts I42327PC | WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/001589 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.02.2004 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21.03.2003 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/51 | | |
| Anmelder IFAC GMBH & CO.KG | | |
| <p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 3 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> | | |
| <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p> | | |
| Datum der Einreichung des Antrags 20.10.2004 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.11.2005 | |
| Name und Postanschrift der mit der Internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Scarponi, U Tel. +31 70 340-3292 | |



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001589

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-20 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-15 eingegangen am 01.08.2005 mit Schreiben vom 01.08.2005

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001589

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-6,8-9 |
| | Nein: Ansprüche 7,10-15 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-6,8-9 |
| | Nein: Ansprüche 7, 10-15 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-15 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: US 4880634 (P. SPEISER) 14. NOVEMBER 1989 (1989-11-14)

D2: US 5188837 (A.J. DOMB) 23. FEBRUAR 1993 (1993-02-23)

V.1. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des **Artikels 33(1) PCT**, weil der Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 1,8,9** im Sinne von **Artikel 33(2) PCT** neu ist. Das **Dokument D1** wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 1,8,9** angesehen. Es offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument) ein Herstellungsverfahren von Lipidnanopellets als Trägersystem für Arzneimittel (siehe **D1**, Spalte 8, Zeilen 18-56). Die Herstellung der Lipidnanopellets kann dadurch erfolgen, dass ein Lipidgemisch zusammen mit Wirkstoffen und grenzflächenaktiven Stoffen geschmolzen wird. Eine warme wässrige Phase - die auch Emulgatoren enthalten kann - wird dem geschmolzenen Lipidgemisch zugegeben, mit ihm **mit Hilfe eines hohtourigen Rührers** vermischt und dispergiert, und anschliessend abgekühlt. An die Behandlung mit dem hohtourigen Rührer schliesst sich in der Regel eine **Ultraschallbehandlung** bis zum Erreichen der gewünschten Partikelgrösse. Eine Suspension von aktiven Lipidnanoteilchen wird erhalten, worin die Emulgatoren die gesamten Nanoparticles gleichförmig durchdringen.

Der Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 1,8,9** unterscheidet sich daher von dem bekannten **Dokument D1** dadurch, daß das aktive Gemisch eine **lyotrope**, vorzugsweise gelartige, **flüssigkristalline Mischphase** ist, hergestellt **durch mässiges Rühren, ohne Hochdruckhomogenisierung**, vorzugsweise mit einer Scherwirkung eines Haushaltsküchenrührers. Ausserdem sind durch das Herstellungsverfahren der vorliegenden Erfindung **multiple Dispersionen** erhältlich. Der Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 1,8,9** ist somit neu (**Artikel 33(2) PCT**).

Ausserdem kann die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe somit darin gesehen werden, ein verbessertes Herstellungsverfahren von Dispersionen oder **multiplen Dispersionen** von festen Wirkstoffträgernanoteilchen zur Verfügung zu stellen, welches dadurch erfolgt, daß **lyotrope**, vorzugsweise gelartige, **flüssigkristalline**

Mischphasen - - hergestellt **durch mässiges Rühren, ohne Hochdruckhomogenisierung** oder weitere **Ultraschallbehandlung** - verwendet werden.

Die in den **unabhängigen Ansprüchen 1,8,9** der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit (**Artikel 33(3) PCT**), weil sie nicht durch den vorliegenden Stand der Technik (nämlich **durch D1**) nahegelegt wird.

Damit erfüllt der Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 1,8,9** die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

Die Ansprüche 2-6 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

V.2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des **Artikels 33(1) PCT**, weil der Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 7,10,11** im Sinne von **Artikel 33(2) PCT** nicht neu gegenüber D1 ist.

Tatsächlich beschreibt das **Dokument D1** Lipidnanopellets als Trägersystem für Arzneimittel, welche aus einem Gemisch von Lipiden und grenzflächenaktiven Stoffen bestehen. Die Herstellung der Lipidnanopellets kann dadurch erfolgen, dass das Lipidgemisch zusammen mit den Wirkstoffen und den grenzflächenaktiven Stoffen geschmolzen wird. Eine warme wässrige Phase - die auch Emulgatoren enthalten kann - wird dem geschmolzenen Lipidgemisch zugegeben, mit ihm gemischt und dispergiert, und anschliessend abgekühlt. Eine Suspension von aktiven Lipidnanoteilchen wird erhalten, worin die Emulgatoren die gesamten Nanopartikel gleichförmig durchdringen. Verwendet werden dieselben Lipide wie in der vorliegenden Anmeldung.

In gleicher Weise ist der Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 7,10,11** im Sinne von **Artikel 33(2) PCT** nicht neu gegenüber D2.

Tatsächlich beschreibt das **Dokument D2** Arzneistoffträger aus Suspensionen von festen Lipidnanosphären. Die Herstellung erfolgt durch Schmelzen eines Lipidgemisches, das - zusammen mit einem Phospholipid - mit einer warmen wässrigen Phase gemischt und dispergiert, und anschliessend abgekühlt wird. Die so erhaltenen Sphären tragen eine Phospholipidumhüllung, die nicht nur auf der Oberfläche vorliegt, sondern auch unter der Oberfläche eingebettet ist. Verwendet werden dieselben Lipide wie in der vorliegenden Anmeldung.

V.3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 7,10,11 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

Den Gegenstand der **unabhängigen Ansprüche 7,10,11** betreffend, scheinen die **Dokumente D1 - D2**, von spezieller Bedeutung für die erfinderische Tätigkeit zu sein. Sie lösen in der Tat **das gleiche Problem**, nämlich Dispersionen von festen Wirkstoffträgeranoteilchen bereitzustellen, deren Aufbau ein Gemisch von Lipiden, Wirkstoffen und grenzflächenaktiven Stoffen umfasst und worin die Emulgatoren die gesamten Nanoparticles gleichförmig durchdringen, unter Verwendung von denselben Lipiden wie in der vorliegenden Anmeldung.

Daher scheint die vorliegende Anmeldung gegenüber diesen vorherigen Dokumenten nicht die Erfordernisse von **Artikeln 33(1) und 33(3) PCT** zu erfüllen, insoweit neuer Gegenstand betroffen ist.

- 1 -

IFAC GmbH & Co.KG Institut für
Angewandte Colloidtechnologie

1. August 2005
I42327 IB/SF/bl/ewe

Patentansprüche

5

10

15

20

25

30

35

1. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Stoffträger-Dispersion, in der feste Wirkstoffträgerpartikel auf Wachs-, Polymer- oder Lipidbasis mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 10 bis 10000 nm vorliegen, die mindestens einen pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoff enthalten, durch
 - a) Vermischen des Wirkstoffs mit dem Wirkstoffträger auf Wachs-, Polymer- oder Lipidbasis und mindestens einem Emulgator, der in Stufe b) zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase führt, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, zur Ausbildung einer Phase B,
 - b) mechanisches Vermischen der Phase B mit einer wässrigen Phase A, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers, wobei das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A 1 : 5 bis 5 : 1 beträgt, ohne Hochdruckhomogenisierung, zur Ausbildung einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase,
 - c) Verdünnen der Mischphase mit einer wässrigen Phase, die einen Emulgator enthalten kann, bei einer Temperatur der wässrigen Phase, die unter dem Schmelz- oder Erweichungspunkt des Wirkstoffträgers liegt, unter Rühren und ohne Hochdruckhomogenisierung, auf eine gewünschte Endkonzentration der Dispersion.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mechanische Vermischen in Stufe b) und das Rühren in Stufe c) mit Rührern erfolgt, die eine Umfangsgeschwindigkeit im Bereich von 1 bis 20 m/s aufweisen.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Scherwirkung des Rührers der Scherwirkung eines Haushaltsküchenrührers entspricht.

- 2 -

- 5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe b) das Gewichtsverhältnis von Phase B zu Phase A 1 : 2 bis 2 : 1 beträgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffträgerteilchen auf Di-, Triglyceriden, Fettalkoholen, deren Estern oder Estern, Wachsen, Lipidpeptiden oder Mischungen davon basieren.
- 10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der mittlere Durchmesser der Wirkstoffträgerteilchen 50 bis 1000 nm beträgt.
- 15 7. Wässrige Wirkstoffträger-Dispersion, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.
8. Verfahren zur Herstellung einer multiplen Dispersion durch Vermischen einer Dispersion, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 hergestellt wurde, mit einer weiteren Polyol- oder Ölphase.
- 20 9. Multiple Dispersion, erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 8.
10. Arzneimittel, Kosmetika oder Lebensmitteladditive, enthaltend eine Dispersion gemäß Anspruch 7 oder eine multiple Dispersion gemäß Anspruch 9.
- 25 11. Membran-strukturierte Solid-Nanoparticles mit einem mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 10.000 nm, die bei 25 °C fest sind und eine Kombination aus Wirkstoffträgerteilchen und Emulgatoren derart aufweisen, dass Membranen gebildet werden, die die gesamten Nanoparticles durchdringen, so dass im Inneren und an der Oberfläche der Nanoparticles Emulgatoren vorliegen, herstellbar nach einem der Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.
- 30
- 35

- 3 -

12. Nanoparticles nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass über den Querschnitt der Nanoparticles im Wesentlichen keine Bereiche ohne Membranstruktur vorliegen.
13. Nanoparticles nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran in einer lyotropen flüssigkristallinen Mischphase ausgebildet werden, die in Gegenwart von Wasser selbstemulgierend ist.
14. Nanoparticles nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit mindestens einem pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoff in einer Menge von bis zu 60 Gew.-%, bezogen auf die beladenen Nanoparticle, beladen sind.
15. Nanoparticles nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit Sonnenschutzmitteln beladen sind.